



## Genômica aplicada à puberdade de bovinos (*Bos indicus*)

*Genomics applied to puberty in beef cattle (Bos indicus)*

Gerson A. Oliveira Júnior<sup>1</sup>, Bruno C. Perez<sup>2</sup>, José Bento Sterman Ferraz<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>NAP-GMAB, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo, Pirassununga, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Nutrição e Produção Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Correspondência: jbferraz@usp.br

### Resumo

Dada à importância de bovinos zebuínos (*Bos taurus indicus*) para a produção de carne em regiões tropicais e sub tropicais, que produzem cerca de 50% da carne bovina do planeta, bem como o fato das fêmeas dessa subespécie serem consideradas sexualmente mais tardias que as da subespécie *Bos taurus taurus*, faz-se necessário um profundo estudo da associação genômica ampla de características ligadas à prenhez precoce dessas fêmeas. Este texto traz uma rápida revisão sobre o estado da arte desse assunto, bem como sobre a seleção genômica e seu emprego na reprodução de bovinos.

**Palavras-chave:** Zebu, reprodução, precocidade sexual, SNP, GWAS.

### Abstract

*Beef cattle of the subspecies *Bos taurus indicus* (Zebu) are very important for the global beef production, mainly in tropical and subtropical areas, where they produce around 50% of the total beef in the planet. Zebu Females are known to start reproduction later than the *Bos taurus taurus* and it's crucial to deeply conduct genome wide association studies related to puberty and early pregnancy to females of Zebu cattle. This text brings a short review of the state of the art of those studies and, also, genomic selection and its application to bovine reproduction.*

**Keywords:** Zebu, animal reproduction, early pregnancy, SNP, GWAS.

### Introdução

As fêmeas zebuínas, bovinos da sub espécie *Bos taurus indicus* são a base dos rebanhos que localizados em áreas tropicais e subtropicais do globo e são responsáveis por cerca de 50% da produção mundial de carne bovina. No entanto, fêmeas dessa espécie são tidas como pouco precoces quanto à reprodução, o que contribui para baixa produtividade da pecuária de corte nessas regiões. As causas dessa baixa produtividade são muitas, indo desde a nutrição e alimentação, que ocorrem em baixa qualidade e quantidade, especialmente nas épocas de seca e com pastagens tropicais, passando pelas doenças parasitárias e infecciosas, mas, certamente, a genética tem importante papel na precocidade sexual das fêmeas dessas raças, tanto pela baixa frequência de genes favoráveis à prenhez precoce, quanto pela possibilidade dos genes se expressarem, dada a fatores como interação genótipo x ambiente, quanto a fenômenos como a epistasia.

Assim, este breve texto traz informações sobre o estado da arte dos estudos de genômica aplicada à precocidade sexual de fêmeas bovinas, sua aplicação e sobre a seleção genômica, servindo-se de estímulo aos pesquisadores para que participem de investigações relacionadas com o tema.

### Características reprodutivas na espécie bovina

Animais da sub-espécie *Bos taurus indicus* (zebuínos) são importantes principalmente para países tropicais. Em comparação com os *Bos taurus taurus* (taurinos), esses animais são mais adaptados ao clima quente e também mais resistentes a infecções parasitárias, tornando-os mais produtivos nessas condições (Porto Neto et al., 2011, 2013). Por outro lado, os zebuínos são conhecidos por serem sexualmente mais tardios que animais taurinos (Eler et al., 2004; Hawken et al., 2012), aumentando a importância em estudos envolvendo características relacionadas com a precocidade sexual desses animais.

Características reprodutivas são de extrema importância dentro do sistema de produção agropecuário por influenciarem a idade ao primeiro parto, o custo de manutenção de fêmeas vazias e a quantidade de animais que serão destinados ao mercado (Day e Nogueira, 2013; Eler et al., 2002). Ainda, fêmeas que não pariram em uma dada estação de monta são, normalmente, eliminadas do rebanho, gerando custos de reposição desses animais (Eler et al., 2008). De Vries (2006) estimou um prejuízo de aproximadamente US\$550 a cada prenhez perdida em animais da raça Holandesa, atribuindo um ganho de US\$278 para cada nova prenhez no rebanho.



A prenhez em novilhas está relacionada com a maturidade sexual dos animais. Quando observada como característica binária, atribuindo-se 1 para animais prenhes e 0 para não-prenhes, pode ser definida como a probabilidade de prenhez aos 14 meses de idade (PP14) de novilhas expostas à estação de monta (Eler et al., 2002). Neste caso, para implementação do processo de seleção, os animais entram em estação de monta entre 12 a 15 meses de idade e, conseqüentemente, tem o primeiro parto aproximadamente aos 24 meses de idade.

A eficiência reprodutiva está relacionada com o início da vida produtiva das fêmeas, impactando o intervalo entre gerações, a intensidade de seleção e, conseqüentemente, a taxa de ganho genético do rebanho (Fortes et al., 2012; Van Melis et al., 2010). A seleção de novilhas sexualmente mais precoces é uma prática adotada por alguns programas de melhoramento genético animal. Porém, os índices de seleção, quase que exclusivamente, consideram apenas características de crescimento.

Day e Nogueira (2013) destacam a existência de variação genética para início da puberdade de novilhas Nelore, oferecendo uma oportunidade de seleção genética. Os valores dos coeficientes de herdabilidade preditos para características relacionadas com puberdade na literatura são variados, influenciados pela população, raça, efeitos ambientais e número amostral. A revisão feita por Cammack, Thomas e Enns (2009) demonstrou valores variando de 0,05 a 0,60 para diferentes características reprodutivas em fêmeas. Trabalhos considerando a característica de PP14 em Nelore relataram coeficientes de herdabilidade próximos a 0,50 (Eler et al., 2002; Santana Jr et al., 2013; Shiotsuki et al., 2009).

Apesar da óbvia diferença existente na definição de puberdade entre sexos, existem medidas mensuradas no macho favoravelmente associadas à precocidade sexual em novilhas, com destaque para o perímetro escrotal (PE), o qual vem sendo amplamente utilizado como indicador de características reprodutivas nas fêmeas (Santana Jr. et al., 2011). Os autores reportaram correlação genética de -0,30 entre PP14 e PE, sendo ligeiramente superior à descrita por Eler et al. (2006) e Van Melis et al. (2010), que estimaram correlação de -0,27 e -0,29, respectivamente. Os resultados observados sugerem que a puberdade em machos e fêmeas compartilham um *background* genético similar.

### Estudo de Associação Genômica Ampla

O genoma bovino (*Bos taurus*) é composto por cerca de 2670,15 milhões de pares de base, sendo aproximadamente 94% distribuídos nos 29 cromossomos autossômicos, 5% no cromossomo sexual X e o restante no cromossomo Y e DNA mitocondrial (Geer et al., 2009). Mutações genômicas são introduzidas a cada nova geração, sendo o tipo mais abundante no genoma os polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP<sup>1</sup>). Também podem ser induzidos por pressão seletiva, recombinações homólogas e fatores exógenos (Mountain et al., 1992). Estas se baseiam na troca de apenas uma das bases nitrogenadas (A, C, T, G) da cadeia da molécula de DNA, como ilustrado a seguir:

Indivíduo 1: CATCCAGC

Indivíduo 2: CATTGAGC

Os SNPs são em sua maioria dialélicos, sendo que para uma variação ser considerada um marcador molecular do tipo SNP é necessário que o alelo de menor frequência (MAF<sup>2</sup>) esteja presente em pelo menos 1% da população avaliada (Brookes, 1999). Atualmente são descritos aproximadamente 100 milhões deles no genoma bovino (Geer et al., 2009), sendo preferidos em relação a outros marcadores genéticos devido a baixa taxa de mutação e a facilidade de genotipagem. Acredita-se que aproximadamente 85% dos SNPs são comuns dentro de uma mesma espécie e 15% específicos para cada população, demonstrando a estabilidade dessa variações genômicas e sugerindo que marcadores significativos para uma raça ou população podem não ser em outra (Hawken et al., 2012).

A partir do início do século XXI, os avanços biotecnológicos permitiram a genotipagem de centenas de milhares de SNPs espalhados por todo genoma, possibilitando estudos tais como os Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS<sup>3</sup>) e a Seleção Genômica (GS<sup>4</sup>) a serem realizados em diferentes espécies animais e vegetais (Habier, Fernando e Dekkers, 2007).

Os estudos de GWAS tem caráter inovador, permitindo a identificação de associações entre milhares de loci genômicos e características complexas, aumentando o entendimento sobre importantes vias moleculares e biológicas. A metodologia foi inicialmente desenvolvida para estudos epidemiológicos em humanos, entretanto vem sendo aplicada em diferentes espécies animais e vegetais. Os estudos buscam associar regiões do genoma com os fenótipos de interesse, a fim de identificar possíveis regiões de maior efeito sobre a característica e posterior investigação de funções biológicas, visando aumentar a compreensão da influência genética sobre a expressão fenotípica.

Em um estudo (ainda não publicado) desenvolvido pelo Grupo de Melhoramento Animal e

<sup>1</sup> Single-Nucleotide Polymorphism

<sup>2</sup> Minor allele frequency

<sup>3</sup> Genome Wide Association Study

<sup>4</sup> Genomic Selection



Biotecnologia (GMAB) da Universidade de São Paulo – Pirassununga, reafirmou a complexidade genômica envolvida nas características reprodutivas de PP14 e número de folículos antrais (NF). As análises de GWAS identificaram regiões genômicas que explicaram mais de 1% da variância genética aditiva total nos cromossomos 5, 14 e 18 para PP14 e 2, 8, 11, 14, 15, 16 e 22 para NF. Outros trabalhos (Fortes et al., 2013a; Hawken et al., 2012; Höglund et al., 2012) também reportaram regiões gênicas relacionados com características reprodutivas nesses cromossomos, enfatizando a importância.

### Seleção Genômica

O principal ponto na melhoria nos índices de produção é a obtenção de valores genéticos acurados. O melhoramento genético tradicional possivelmente continuará sendo crucial na melhoria genética em características reprodutivas e produtivas dos animais domésticos (Kadarmideen, 2010). Porém, a inclusão de informações moleculares é extremamente benéfica aos programas de melhoramento e, cada vez mais, complementam a composição dos bancos de dados das análises genéticas (Dekkers, 2004; Djari et al., 2013).

Considerando que polimorfismos do DNA são as fontes de variação de mérito genético, marcadores SNPs em LD com algum QTL podem ser utilizados como critério extra para identificação de indivíduos candidatos à seleção, o que aumentaria a acurácia na avaliação genética (Resende et al., 2012). As predições baseadas em informações de pedigree usam o parentesco assumido entre os animais, não considerando similaridade entre indivíduos teoricamente não relacionados. A informação genômica corrige esse viés adicionando a informação real de parentesco entre os animais, fazendo com que a matriz de parentesco tradicional ( $A$ ) seja substituída pela matriz de parentesco genômico ( $G$ ) (Daetwyler et al., 2013; Vanraden, 2008).

Os marcadores moleculares já são comercialmente empregados na GS (Goddard; Hayes, 2007; Meuwissen; Hayes; Goddard, 2001) em diferentes espécies tais como suínos, aves, ovinos e bovinos (Dekkers, 2004). Comparado com a seleção tradicional, a inclusão da informação genômica resulta em consideráveis benefícios na resposta a seleção de animais jovens, que ainda não tiveram seus fenótipos coletados, com potencial redução dos custos em até 90% dos programas de melhoramento, reduzindo o intervalo entre gerações, antecipando decisões de seleção e melhor controle do nível endogâmico do rebanho (Meuwissen; Hayes; Goddard, 2001; PRYCE; Hayes; Goddard, 2012; Schaeffer, 2006). Garcia-Ruiz et al. (2016) demonstraram a importância da GS na raça Holandesa nos Estados Unidos, sendo sua importância comparada com a da inseminação artificial na época de sua introdução.

Os valores genômicos são obtidos a partir da soma dos efeitos estimados para cada SNP, ponderando a presença ou não do marcador. Esse efeito é estimado a partir de uma população em que se tem informações fenotípicas e genotípicas, conhecida por população de treinamento. Os valores estimados formam, então, uma equação de predição, a qual é posteriormente aplicada em uma população de validação, formada por animais jovens previamente genotipados.

### Aplicação da genômica na reprodução

Darwash, Lamming e Wooliams (1997) definiram fertilidade de vacas leiteiras como a habilidade do animal em engravidar e se manter prenhe quando expostos a estação de monta no momento da ovulação. Para isso, processos biológicos como início da atividade ovariana, detecção de estro, ovulação, ciclicidade e ausência de doenças reprodutivas devem ser considerados (Royal; Mann; Flint, 2000).

Fortes et al. (2013a) confirmaram a natureza poligênica de características reprodutivas de machos e fêmeas, reportando importantes regiões genômicas associadas com estas em 30 cromossomos. No trabalho, os autores destacaram regiões nos cromossomos 1, 5, 14 e 16 para características reprodutivas em fêmeas, tais como taxa de prenhez, taxa de ovulação, prenhez em novilhas, entre outras. Para Burns, Fordyce e Holroyd (2010), a idade à puberdade e idade ao primeiro parto seriam fatores principais de influência na vida reprodutiva das fêmeas.

Dadas as diferenças genéticas entre animais zebuínos e taurinos, diferentes regiões de QTL têm sido reportadas na literatura associadas com características reprodutivas (Canavez et al., 2012; Hawken et al., 2012). Fortes et al. (2013a) elaboraram uma tabela com os principais resultados de associação genômica com características reprodutivas em bovinos. Para os autores, a descoberta de regiões genômicas que influencia características de interesse zootécnico é um processo em andamento, com possíveis aplicações na indústria.

No trabalho de Gaddis, Null e Cole (2016), os autores compararam diferentes abordagens para estudos de GWAS em característica reprodutivas em bovinos da raça Holandesa. Diferentes densidades de genotipagem foram testadas demonstrando que as principais associações foram detectadas independentemente da quantidade de marcadores disponíveis. Contudo, painéis com alta densidade de marcadores resultaram em um maior número de regiões genômicas associadas com os fenótipos testados e, no geral, apresentaram menor erro de predição.



(menor FDR<sup>5</sup>). Os autores ainda sugeriram que análises multivariadas em estudos de GWAS podem ser uma interessante opção, com maior poder estatístico.

Fortes et al. (2011) estudaram a característica de idade a puberdade, definida como idade à ocorrência do primeiro corpo lúteo (AGECL<sup>6</sup>) e outras 21 características em novilhas de uma raça tropical composta e Brahman (*Bos indicus*) na Austrália, reportando 48% dos genes selecionados em comum entre as duas raças utilizando a metodologia de associação de matriz ponderada (AWM<sup>7</sup>), previamente descrito em Fortes et al. (2010). As análises de enriquecimento funcional indicaram importantes vias metabólicas associadas como atividades de orientação aniônica do cérebro, adesão celular, sinapse e receptores de glutamato, sugerindo influência no hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH<sup>8</sup>). A raça tropical composta, a qual tem pouca influência de animais zebuínos, atingiram a puberdade foram em média 3 meses mais cedo que animais Brahman.

Analisando os fenótipos de AGECL e idade dos machos ao atingirem 26 cm de perímetro escrotal, Fortes et al. (2012a) observaram 32 SNPs associados com ambas características. Esses marcadores estavam localizados no cromossomo 14, entre 21 e 28 Mb aproximadamente. Os autores sugerem que esse cromossomo seria fundamental para bovinos da raça Brahman, com possíveis efeitos pleiotrópicos com crescimento dos animais. Esse efeito foi posteriormente confirmado, com destaque para o alelo C do SNP rs109231213, localizado próximo ao gene PLAG1, com resultados significativos sobre os fenótipos de altura de costela, peso, consumo alimentar e idade à puberdade em machos e fêmeas (Fortes et al., 2013b).

No trabalho de Irano et al. (2016), 10 regiões genômicas foram significativamente associadas com prenhez em um banco de dados composto por 1,770 novilhas Nelore de aproximadamente 16 meses de idade. Os autores reportaram coeficiente de herdabilidade média de 0,30 para a característica e as regiões associadas foram distribuídas nos cromossomos 5, 6, 7, 14, 18, 21 e 27, explicando 8,9% da variância genética total.

Höglund et al. (2015) reportaram 17.388 marcadores do tipo SNP, espalhados em 25 cromossomos, associados com um índice de fertilidade de fêmeas de gado taurino. Esse índice incluiu características tais como o número de inseminações por parição, intervalo de anestro, entre outras.

Em um estudo com a raça Brangus (3/8 Brahman + 5/8 Angus), 18 QTLs do cromossomo 15 foram associados com ambos os fenótipos de prenhez em novilhas e concepção no primeiro serviço (Peters et al., 2013). Os autores reportaram coeficiente de herdabilidade de 0,10 para prenhez em novilhas, com QTL específicos para essa característica presentes nos cromossomos 2, 4, 10, 13 e 20.

Devido à grande variedade de métodos de análise e alta abrangência de resultados, a identificação de regiões genômicas associadas a diferentes características reprodutivas em bovinos Nelore é de extrema relevância. O foco do presente trabalho foi de identificar regiões genômicas associadas a características reprodutivas tais como a probabilidade de prenhez aos 14 meses e número de folículos antrais em novilhas da raça Nelore, explorando os processos biológicos envolvidos, objetivando um melhor entendimento da variabilidade fenotípica destas características.

### Agradecimentos

À Fapesp pelo apoio aos projetos 2012/50533-2 (GIFT), 2013/12097-9, 2014/07566-2 e 2014/26354-6. Aos pesquisadores do projeto GIFT, pelo apoio científico e às fazendas parceiras pela cessão dos dados.

### Referências

- Brookes AJ.** The essence of SNPs. *Gene*, v.234, p.177-186, 1999.
- Burns BM, Fordyce G, Holroyd RG.** A review of factors that impact on the capacity of beef cattle females to conceive, maintain a pregnancy and wean a calf-Implications for reproductive efficiency in northern Australia. *Anim Reprod Sci*, v.22, p.1-22, 2010.
- Cammack KM, Thomas MG, Enns RM.** Review: Reproductive traits and their heritabilities. *The Professional Animal Scientist*, v. 25, p. 517-528, 2009.
- Canavez FC, Luche DD, Stothard P, Leite KR, Sousa-Canavez JM, Plastow G, Meidanis J, Souza MA, Feijao P, Moore SS, Camara-Lopes LH.** Genome sequence and assembly of *Bos indicus*. *J Hered*, v.103, p.342-48, 2012.
- Daetwyler HD, Calus MP, Pong-Wong R, de Los Campos G, Hickey JM.** Genomic prediction in animals and plants: simulation of data, validation, reporting, and benchmarking. *Genetics*, v.193, p.347-65, 2013.
- Darwash AO, Lamming GE, Wooliams JA.** The phenotypic association between the interval to post-partum ovulation and traditional measures of fertility in dairy cattle. *Anim Sci*, v.65, p.9-16, 1997.

<sup>5</sup> False discovery rate

<sup>6</sup> Age at the first *corpus luteum*

<sup>7</sup> Association weight matrix

<sup>8</sup> Gonadotropin-releasing hormone



- Day ML, Nogueira GP.** Management of age at puberty in beef heifers to optimize efficiency of beef production. *Animal Frontiers*, v.3, p.6-11, 2013.
- De Vries A.** Economic Value of Pregnancy in Dairy Cattle. *J Dairy Sci*, v.8, p.3876-3885, 2006.
- Dekkers JC.** Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: strategies and lessons. *J Anim Sci*, v.82 E-Suppl, p.E313-328 2004.
- Djari A, Esquerré D, Weiss B, Martins F, Meersseman C, Boussaha M, Klopp C, Rocha D.** Gene-based single nucleotide polymorphism discovery in bovine muscle using next-generation transcriptomic sequencing. *BMC genomics*, v.14, p.307, 2013.
- Eler JP, Silva JA, Ferraz JB, Dias F, Oliveira HN, Evans JL, Golden BL.** Genetic evaluation of the probability of pregnancy at 14 months for Nellore heifers. *J Anim Sci*, v.80, p.951-954, 2002.
- Eler JP, Silva JA, Evans JL, Ferraz JB, Dias F, Golden BL.** Additive genetic relationships between heifer pregnancy and scrotal circumference in Nellore cattle. *J Anim Sci*, v.82, p.2519-2527, 2004.
- Eler JP, Ferraz JB, Balieiro JC, Mattos EC, Mourão GB.** Genetic correlation between heifer pregnancy and scrotal circumference measured at 15 and 18 months of age in Nellore cattle. *Genet Mol Res* v.5, p.569-80, 2006.
- Eler JP, Ferraz JB, Balieiro JC, Mattos EC.** Genetic analysis of average annual productivity of Nellore breeding cows (COWPROD). *Genet Mol Res*, v.7, p.234-42, 2008.
- Fortes MR, Reverter A, Zhang Y, Collis E, Nagaraj SH, Jonsson NN, Prayaga KC, Barris W, Hawken RJ.** Association weight matrix for the genetic dissection of puberty in beef cattle. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.107, p.13642-13647, 2010.
- Fortes MR, Reverter A, Nagaraj SH, Zhang Y, Jonsson NN, Barris W, Lehnert S, Boe-Hansen GB, Hawken RJ.** A single nucleotide polymorphism-derived regulatory gene network underlying puberty in 2 tropical breeds of beef cattle. *J Anim Sci*, v.89, p.1669-1683, 2011.
- Fortes MRS, Lehnert SA, Bolormaa S, Reich C, Fordyce G, Corbet NJ, WhanV, Hawken RJ, Reverter A.** Finding genes for economically important traits: Brahman cattle puberty. *Anim Prod Sci*, v.52, p.143-150, 2012.
- Fortes MR, Deatley KL, Lehnert SA, Burns BM, Reverter A, Hawken RJ, Boe-Hansen G, Moore SS, Thomas MG.** Genomic regions associated with fertility traits in male and female cattle: advances from microsatellites to high-density chips and beyond. *Animal Reprod Sci*, v.141, p.1-19, 2013a.
- Fortes MR, Kemper K, Sasazaki S, Reverter A, Pryce JE, Barendse W, Bunch R, McCulloch R, Harrison B, Bolormaa S, Zhang YD, Hawken RJ, Goddard ME, Lehnert SA.** Evidence for pleiotropism and recent selection in the PLAG1 region in Australian Beef cattle. *Anim Genet*, v.44, p.636-647, 2013b.
- Gaddis KLP, Null DJ, Cole JB.** Explorations in genome-wide association studies and network analyses with dairy cattle fertility traits. *J Dairy Sci*, v.99, p.1-16, 2016.
- García-Ruiz A, Cole JB, VanRaden PM, Wiggins GR, Ruiz-López FJ, Van Tassell CP.** Changes in genetic selection differentials and generation intervals in US Holstein dairy cattle as a result of genomic selection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.113, p.E3995-4004, 2016.
- Geer LY, Marchler-Bauer A, Geer RC, Han L, He J, He S, Liu C, Shi W, Bryant SH.** The NCBI BioSystems database. *Nucleic Acids Res*, v.38 (Suppl. 1), p.492-496, 2009.
- Goddard ME, Hayes BJ.** Genomic selection. *J Anim Breed Genet*, v.124, p.323-330, 2007.
- Habier D, Fernando RL, Dekkers JCM.** The impact of genetic relationship information on genome-assisted breeding values. *Genetics*, v.177, p.2389-2397, 2007.
- Hawken RJ, Zhang YD, Fortes MR, Collis E, Barris WC, Corbet NJ, Williams PJ, Fordyce G, Holroyd RG, Walkley JR, Barendse W, Johnston DJ, Prayaga KC, Tier B, Reverter A, Lehnert SA.** Genome-wide association studies of female reproduction in tropically adapted beef cattle. *J Anim Sci*, v.90, p.1398-1410, 2012.
- Höglund JK, Guldbbrandtsen B, Lund MS, Sahana G.** Analyses of genome-wide association follow-up study for calving traits in dairy cattle. *BMC Genet*, v.13, p.71, 2012.
- Höglund JK, Buitenhuis B, Guldbbrandtsen B, Lund MS, Sahana G.** Genome-wide association study for female fertility in Nordic Red cattle. *BMC Genet*, v.16, p.110, 2015.
- Irano N, de Camargo GM, Costa RB, Terakado AP, Magalhães AF, Silva RM, Dias MM, Bignardi AB, Baldi F, Carvalheiro R, de Oliveira HN, de Albuquerque LG.** Genome-wide association study for indicator traits of sexual precocity in Nellore cattle. *PLoS ONE*, v.11, p.e0159502, 2016.
- Kadarmideen HN.** The use of genetic and genomic technologies to improve reproductive performance in cattle. *Australian College Of Veterinary - Scientist Annual Conference*, p.36-44, 2010.
- Meuwissen TH, Hayes BJ, Goddard ME.** Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, v.157, p.1819-1829, 2001.
- Mountain JL, Lin AA, Bowcock AM, Cavalli-Sforza LL.** Evolution of Modern Humans: Evidence from Nuclear DNA Polymorphisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, v. 337, p.159-165, 1992.
- Peters SO, Kizilkaya K, Garrick DJ, Fernando RL, Reecy JM, Weaver RL, Silver GA, Thomas MG.** Heritability and Bayesian genome-wide association study of first service conception and pregnancy in Brangus heifers. *J Anim Sci*, v.91, p.605-612, 2013.
- Porto-Neto LR, Sonstegard TS, Liu GE, Bickhart DM, Da Silva MV, Machado MA, Utsunomiya YT,**



- Garcia JF, Gondro C, Van Tassell CP.** Genomic divergence of zebu and taurine cattle identified through high-density SNP genotyping. *BMC Genomics*, v.14, p.876, 2013.
- Porto Neto LR, Jonsson NN, D'Occhio MJ, Barendse W.** Molecular genetic approaches for identifying the basis of variation in resistance to tick infestation in cattle. *Vet Parasitol*, v.180,p.165-172, 2011.
- Pryce JE, Hayes BJ, Goddard ME.** Novel strategies to minimize progeny inbreeding while maximizing genetic gain using genomic information. *Journal of dairy science*, v.95, p.377-88, 2012.
- Resende MDV, Silva FF, Lopes PS, Azevedo CF.** Seleção genômica ampla (GWS) via modelos mistos (REML/BLUP), inferência bayesiana (MCMC), regressão aleatória multivariada e estatística espacial. Viçosa: Ed. UFV, 2012. 291p.
- Royal M, Mann GE, Flint AP.** Strategies for reversing the trend towards subfertility in dairy cattle. *Vet J*, v.160, p.53-60, 2000.
- Santana ML, Eler JP, Ferraz JB, Mattos EC.** Genetic relationship between growth and reproductive traits in Nelore cattle. *Animal*, v.6, p.565-570, 2011.
- Santana ML Jr, Eler JP, Bignardi AB, Ferraz JB.** Genetic associations among average annual productivity, growth traits and stayability: a parallel between Nelore and composite beef cattle. *J Anim Sci*, v.91, p.2566-2574, 2013.
- Schaeffer LR.** Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *J Anim Breed Genet*, v.123, p.218-23, 2006.
- Shiotsuki L, Silva JA 2nd, Tonhati H, Albuquerque LG.** Genetic associations of sexual precocity with growth traits and visual scores of conformation, finishing, and muscling in Nelore cattle. *J Anim Sci*, v.87, p.1591-1597, 2009.
- Van Melis MH, Eler JP, Rosa GJ, Ferraz JB, Figueiredo LG, Mattos EC, Oliveira HN.** Additive genetic relationships between scrotal circumference, heifer pregnancy, and stayability in Nelore cattle. *J Anim Sci*, v.88, p.3809-3813, 2010.
- Vanraden PM.** Efficient methods to compute genomic predictions. *J Dairy Sci*, v.91, p.4414-4423, 2008.
-